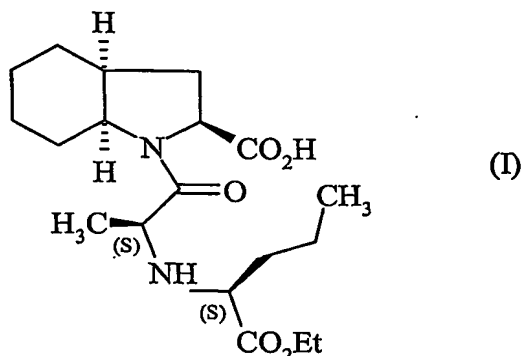


-1-

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL  
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

La présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse du perindopril par couplage de type peptidique de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester

-2-

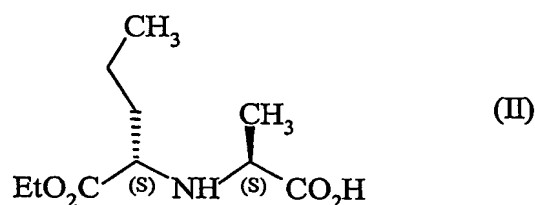
éthylque de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

Ce procédé présente l'avantage de conduire au perindopril avec un bon rendement, à partir de matières premières dont la synthèse industrielle est décrite.

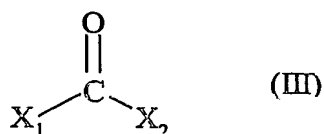
- 5 Il présente cependant aussi des inconvénients liés à l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide dans l'étape de couplage : formation d'impuretés de couplage, ainsi que de dicyclohexylurée, un sous-produit difficile à éliminer.

La Demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse du perindopril, qui évite la formation de ces produits secondaires.

- 10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :



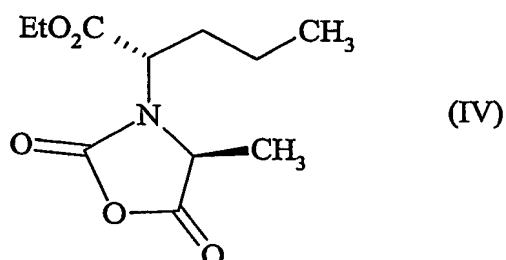
avec un composé de formule (III) :



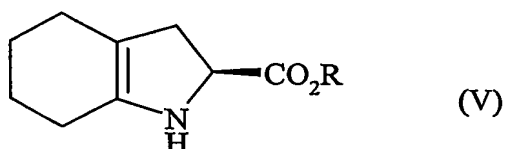
dans laquelle  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement partant,

pour conduire au composé de formule (IV) :

-3-



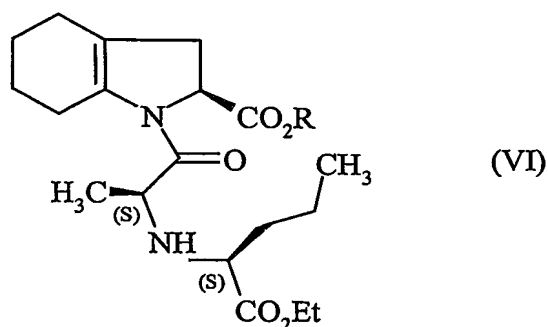
que l'on met en réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement benzyle ou alkyle  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

ou son sel d'addition à un acide minéral ou organique,

pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 30 bars, de préférence entre 1 et 10 bars, pour conduire, après déprotection de la fonction acide le cas échéant, au perindopril de formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement

acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

-4-

Parmi les groupements partants X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> appropriés, on peut citer à titre non limitatif les atomes d'halogène et les groupements tosylate, mésylate, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkylthio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, imidazolyle, benzimidazolyle, tétrazolyle, benzotétrazolyle, trihaloalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, trihaloalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié et succinimidyloxy.

Parmi les groupements partants X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> préférés, on peut citer l'atome de chlore et les groupements imidazolyle et trichlorométhoxy.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

**EXEMPLE :** Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

*Stade A :* (2S)-2-[(4S)-4-Méthyl-2,5-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-pentanoate d'éthyle

Dans un réacteur, charger à 0°C 200 g de N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, 1,5 l de toluène, puis 184 g de 1,1'-carbonyl-diimidazole, puis amener la température du milieu réactionnel à 20°C. Après 1 heure d'agitation à 20°C, refroidir à nouveau le mélange à 0°C, filtrer le précipité obtenu, puis évaporer le filtrat, pour conduire au produit du titre avec un rendement de 90 %.

*Stade B :* Acide (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un réacteur, placer 200 g d'acide (2S)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique et 1,5 l de dichlorométhane, puis 180 ml de triéthylamine.

Ajouter ensuite lentement une solution de 290 g du composé obtenu au stade précédent dans 500 ml de dichlorométhane, puis agiter 1 heure supplémentaire à température ambiante.

-5-

Après addition d'eau, le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 15°C et le pH est amené à 4,2 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. Après extraction, les phases organiques sont lavées puis évaporées pour conduire au produit attendu.

*Stade C : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique*

Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 5 g de Pt/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 5 bars à température ambiante, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant.

*Stade D : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique*

Le composé obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétate d'éthyle, puis 40 g de tert-butylamine et 0,4 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

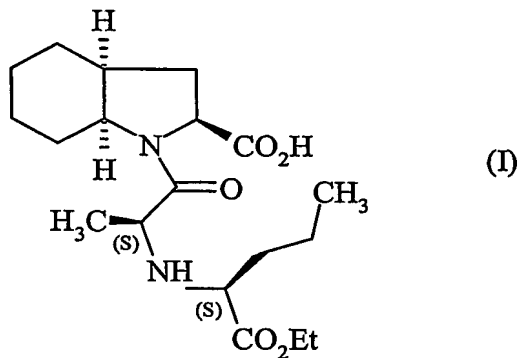
La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95 %.

-6-

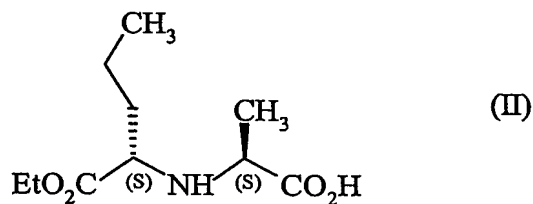
**REVENDICATIONS**

1. Procédé de synthèse des composés de formule (I) :

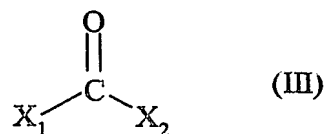


et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :



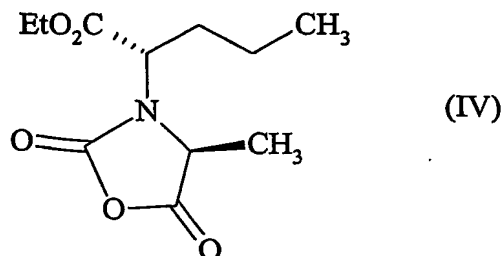
avec un composé de formule (III) :



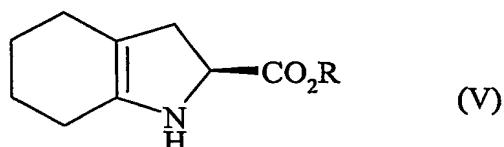
dans laquelle  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement partant,

pour conduire au composé de formule (IV) :

-7-



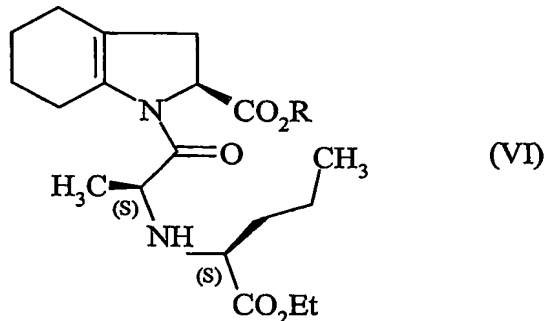
que l'on met en réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement benzyle ou alkyle  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

ou son sel d'addition à un acide minéral ou organique,

pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 30 bars, pour conduire, après déprotection de la fonction acide le cas échéant, au perindopril de formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de

tert-butylamine.

-8-

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression d'hydrogène de la réaction d'hydrogénation est comprise entre 1 et 10 bars.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que  $X_1$  et  $X_2$  représentent chacun un atome de chlore ou un groupement imidazolyle ou trichlorométhoxy.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.